

Aus dem Institut für Anaesthesiologie der Universitätskliniken Mainz

(Direktor: Professor Dr. R. Frey)

**Umsatz und Verteilungsraum von Xylit in der
posttraumatischen Phase**

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg - Universität Mainz

vorgelegt von
Eckhard Höhmann
aus Bingen-Bingerbrück

Mainz 1972

Umsatz und Verteilungsraum

von Xylit

in der posttraumatischen Phase

von

ECKHARD HÖHMANN

Aus dem Verlage der Buchhandlung des Verfassers
Karlshof, Berlin, Friedrichstr. 10, 1000

Verlag der Buchhandlung des Verfassers
Karlshof, Berlin, Friedrichstr. 10, 1000

In D a n k b a r k e i t

m e i n e r M u t t e r g e w i d m e t

Druckerei - Kienast
der Buchhandlung des Verfassers
Karlshof, Berlin, Friedrichstr. 10, 1000
der Buchhandlung des Verfassers
Karlshof, Berlin, Friedrichstr. 10, 1000

Druckerei - Kienast
der Buchhandlung des Verfassers
Karlshof, Berlin, Friedrichstr. 10, 1000

Karlshof, Berlin, Friedrichstr. 10, 1000

Aus dem Institut für Anaesthesiologie der Universitäts-
kliniken Mainz (Direktor: Professor Dr. R. Frey)

Umsatz und Verteilungsraum von Xylit in der posttraumatischen
Phase.

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Eckhard Höhmann
aus Bingen-Bingerbrück

Mainz 1972

Das Institut für Anatomie und Physiologie
Leiden, den 1. April 1900.

Sehr geehrte Herren,
Ich habe die Ehre, Ihnen hiermit zu bestätigen,
dass Sie zum 1. April 1900 in das Institut für Anatomie und Physiologie
aufgenommen sind.

Die Aufnahme ist bedingt durch die
Anwesenheit der Herren
Dr. J. J. van der Horst und
Dr. J. J. van der Horst.



Verbleibe ich,
mit hochachtungsvoller
Gruß,
Ihr ergebener
Diener,
Dr. J. J. van der Horst

Dr. J. J. van der Horst

Fachbereichs-Dekan: Prof. Dr. med. R. W o l f

Referent: Prof. Dr. med. Niklos H a l m á g y i

Korreferent: Prof. Dr. med. Rudolf F r e y

Tag der mündlichen

Prüfung:



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554409_0041

Umsatz und Verteilungsraum von Xylit in der posttraumatischen
Phase.

	Seite
1.0. Einleitung und Fragestellung.	1
2.0. Methodik.	4
2.1. Untersuchungsgut und Versuchsanordnung.	4
2.2. Probengewinnung und -behandlung.	7
3.0. Konzentrationsberechnung, Probleme der Statistik.	10
4.0. Ergebnisse.	12
4.1. Xylitplasmakonzentrationen.	12
4.2. Verteilungsraum für Xylit.	14
4.3. Renale Ausscheidung von Xylit.	16
4.4. Xylitumsatz.	17
5.0. Diskussion der Ergebnisse, Schlußfolgerungen.	19
6.0. Zusammenfassung.	30
7.0. Tabellarium und Verlaufskurven.	33
8.0. Formel-Anhang.	43
9.0. Literatur.	45
10.0. Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen.	48

1.0. Einleitung und Fragestellung

=====

Es ist ein verschlungener Weg, der die Pentite und Pentosen in neuerer Zeit zu Objekten ersten Ranges in der biochemischen und klinischen Forschung haben werden lassen.

Als indirekter Auslöser kann die Entdeckung der Nucleinsäuren 1868 von FRIEDRICH MIESCHER gelten, nach deren struktureller Aufklärung in der Folgezeit Pentosen eine hervorragende Bedeutung für grundlegende biologische Vorgänge erhielten.

Die ersten Arbeiten WARBURGS betrafen die Oxydation des Glucose-6-phosphats. Als Erstem gelang es ihm 1935, bei Gegenwart der Glucose-6-phosphatdehydrogenase und TPN durch Oxydation des Glucose-6-phosphats die Bildung von Phosphogluconsäure und damit die unmittelbare Vorstufe des Ribulose-5-phosphats zu zeigen.

Es war ein nächster wichtiger Schritt, als DICKENS an zellfreien Extrakten aus Colibazillen und Hefe die Umwandlung der Phosphogluconsäure in Ribose gelang. Den Arbeiten von DICKENS, DISCHE, HORECKER, RACKER et al. verdanken wir die Kenntnis einer Reaktionsfolge, durch die Pentosephosphat immer wieder zu Hexosephosphat regeneriert wird: Der Pentosephosphatcyclus.

Der quantitativ bedeutendste Stoffwechselweg im Kohlenhydratstoffwechsel ist der Hexosemonophosphatweg (EMBDEN-MEYERHOF-Weg), der mit dem Pentosephosphatweg gekoppelt ist. Ein dritter Weg im Kohlenhydratstoffwechsel ist der Harnsäureweg, der besonders interessiert, da er für die Synthese von D-Xylose sorgt.

Dieses Kohlenhydrat Xylose ist eines der weitverbreitetsten Monosaccharide der Natur, dessen quantitativ bedeutendster Anteil im pflanzlichen Gewebe in Form der Hemicellulose gefunden wird (31). Daß diese Substanz auch im tierischen Organismus vorkommt, ist eine sehr junge Erkenntnis, die das Interesse an dieser Pentose verstärkt hat. Ausgedehnte Untersuchungen, vornehmlich in Deutschland und Japan durchgeführt, befaßten sich mit dem biochemisch und klinisch interessanten Pentit Xylit.

Zur Optimierung der Energiezufuhr bei der parenteralen Ernährung, bei Glucoseverwertungsstörungen der verschiedensten Art, sind mit Xylit gute Erfahrungen gemacht worden (1, 5, 13, 19, 26, 29). Insulinunabhängigkeit, antiketogene Wirkung, Atoxizität (33) und Kapazität der Stoffwechselwege erlauben, einen hohen Anteil des Energiebedarfes auch des Diabetikers und des Leberkranken mit diesem Pentit zu decken.

Nicht alle Fragen sind heute in eindeutiger Weise beantwortet. In dieser Arbeit sollen folgende Teilaspekte untersucht werden:

1. Wie groß sind die Umsatzgeschwindigkeit und Umsatzmenge von Xylit im menschlichen Organismus in der post-traumatischen Phase.
2. Wie groß ist der eingenommene Verteilungsraum.

2.0. Methodik

=====

2.1. Untersuchungsgut und Versuchsanordnung.

Versuchspersonen waren 10 Patienten der Intensivtherapiestation. 9 Anamnesen ergaben keinen Anhalt für Stoffwechselerkrankungen, 1 Patient (VP 13/10) war Diabetiker. Sämtliche Untersuchten wurden parenteral ernährt und erhielten über 2,5 Stunden Xylit in einer Dosierung von 1 g/kg KG·h infundiert. ((Tab. 1))

Folgende Messungen wurden durchgeführt: 1. Gewicht;
2. Blutvolumen (VOLFMETRON); 3. Hämatokrit; 4. Urinmenge;
5. Xylit-Plasmakonzentration; 6. Xylit-Urinkonzentration.
((Abb. 1))

Zur Erzielung optimal gleichmäßiger Zufuhr und reproduzierbarer Dosierung diente das PERFUSOR-Gerät, eine motorgetriebene Pumpe. Die von der Förderleistung des Gerätes und dem Gewicht des Patienten abhängige Xylitkonzentration der Infusionslösung wurde durch Verdünnung einer 40% Xylitstammlösung (PFRIMMER, XYLIT 40) mit 0,9% NaCl-Lösung hergestellt.

Zufuhrwege waren bei je der Hälfte der Patienten Cava-katheter oder BRAUNÜLE. Bei der letzteren Gruppe wurden die Blutanalysenproben der gegenseitigen Extremität ent-

nommen. Das zur Analyse verwendete, periphere Venenblut wurde durch eine über die Gesamtversuchsdauer in der gleichen Vene verbleibende BRAUNÜLE gewonnen. Zum Ausgleich des Nachteils vermindelter Perfusion der punktierten Vene, wurde eine erste entnommene Blutmenge von 2,5 ml zu jedem Meßzeitpunkt verworfen und daran im Anschluß mit neuer Spritze die Analysenprobe aspiriert. Jede Blutentnahme erfolgte aus gleicher Erwägung ohne vorangehende Stauung.

Zur Ermittlung einer konstanten Relation: Infundierte Menge pro Zeit und Gewicht und einer zugeordneten gleichbleibenden Plasmaxylitkonzentration - entsprechend einem Infusions ./.. Eliminationsgleichgewichtes, das eine notwendige Voraussetzung für vergleichsfähige Meßergebnisse ist (15, 16, 17) - diente eine Vorversuchsreihe. Sie führte zur Annahme eines Xylitkonzentrationsplateaus zwischen 90 und 200 min. bei einer gleichbleibend zugeführten Menge von 1 g/kg KG·h .

Zu den Zeitpunkten 60, 120, 150 min. nach Infusionsbeginn wurden 2 ml peripheres Venenblut entnommen bei gleichzeitiger Messung des Urinvolumens und Asservierung einer Urinprobe. Die zu diesen Verrichtungen notwendige Zeit lag im Durchschnitt bei 3 min. Beim Austausch der entleerten PERFUSOR-Spritze gegen eine bereitliegend Gefüllte wurde ein Zeitraum von 20 sec. nicht überschritten bei einer durchschnittlichen Wechselfrequenz von 10 pro Versuch. Die bei Infusionsende im Infusionssystem verbliebene Xylitmenge

wurde durch Spülung mit 2 - 3 ml 0,9% NaCl-Lösung ebenfalls infundiert.

In der Eliminationsphase wurden in Abständen von 10 min. über einen Zeitraum von 150 min. mit der gleichen Technik Blut- und Urinproben gewonnen. Nach dieser Zeit lag die durchschnittliche Xylitplasmakonzentration bei 8,82 mg%. Da die Untergrenze der sicher zu bestimmenden Xylitkonzentration bei dem verwendeten Nachweisverfahren bei 9 mg%, der noch erkennbaren, jedoch nicht mehr quantitativ zu bestimmenden Konzentration bei 5 mg% liegt (4), erschien diese Zeitspanne ausreichend. ((Abb. 2))

2.2. Probengewinnung und -behandlung.

Unmittelbar vor Versuchsbeginn wurden sämtliche zur Analyse der Blutproben erforderlichen EPPENDORF-Gefäße mit ihren Reagenzien beschickt und befanden sich bis zur Aufnahme der Probe und danach im Kühlschrank bei Temperaturen um 0° bis $+4^{\circ}$ C. Jede Urinprobe wurde gleichfalls sofort im Kühlschrank verwahrt.

Photometrische Messungen wurden mit Hilfe des Photometers EPPENDORF durchgeführt, der mit einem halbautomatischen, selbstdruckenden Rechner gekoppelt war. Als Nachweismethoden, die in dieser Arbeit Erwähnung finden, kamen zur Anwendung:

1. Volumenbestimmung des Blutes mit radioaktiv (J^{131}) markiertem humanem Albumin (VOLEMETRON-Methode).
2. Kinetisch-enzymatische Methode zur Xylitbestimmung nach BÄSSLER, UNBEHAUN und PRELLWITZ (4).

Die enzymatische Bestimmung von Xylit beruht darauf, daß das Wasserstoff übertragende Coferment DPN (neuere Nomenklatur: NAD $\hat{=}$ Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid) eine charakteristische Absorptionsbande bei 340 nm besitzt, dank derer es möglich ist, Reaktionen, an denen eine Codehydrogenase beteiligt ist, optisch zu verfolgen (10). Nach anderen Angaben (4), denen hier gefolgt wurde, sind diese vorliegenden Untersuchungen bei einer Wellenlänge von 366 nm durchgeführt worden.

Ganz allgemein gilt, daß bei diesem Verfahren unterhalb der Substratsättigung bei festgelegter Enzymmenge und Temperatur die Reaktionsgeschwindigkeit von der Substratkonzentration in einer Weise abhängt, die durch die MICHAELIS-MENTEN - Gleichung beschrieben wird (4). Jeder Reaktionsgeschwindigkeit ist also eine jeweilige Substratkonzentration zugeordnet. Bei der Aufstellung einer Eichkurve wird entsprechend so verfahren, daß hier bekannten Xylitkonzentrationen für die jeweilige Enzymcharge ermittelte Reaktionsgeschwindigkeiten gegenübergestellt werden.

Sämtliche Bestimmungen wurden mit einer DPN-spezifischen Sorbitdehydrogenase (L-Iditol : NAD oxidoreduktase ((EC 1.1.1.14))) durchgeführt. Gegenüber dem TPN-Enzym ergeben sich folgende Vorteile:

1. Kleinere MICHAELIS-Konstante: $5,96 \cdot 10^{-4}$ m (6).
2. Höhere Empfindlichkeit der Methode (4).

Nachteile sind: Keine absolute Substratspezifität, Mitreaktion von D-Sorbit, L-Idit, D-glycero-D-glucoheptit, Ribit, Allit, L-Threit (4). Dieser Nachteil ist nur ein Bedingter, da andere Polyole, mit denen das Enzym reagieren könnte, normalerweise im Serum und Urin nicht vorhanden sind (4).

Zwei Patienten dieser Untersuchungsreihe, 14/10 und 17/11, wurde im Zuge ihrer parenteralen Ernährung vor Versuchs-

beginn D-Sorbit infundiert. Die letzte Sorbitzufuhr lag aber mindestens 8 Std. zurück und die Leerwertuntersuchungen waren negativ.

Aufbereitung von Blut: (Nach (4), modifiziert)

0,1 ml Vollblut wurden in 0,2 ml 6% Perchlorsäure pipettiert, sofort gut durchgemischt und im Kühlschrank aufbewahrt. Nach Versuchsende wurden sämtliche Analysenproben 30 min. im Eisbad stehen gelassen und anschließend 2 min. lang bei 3200 U/min. zentrifugiert. 0,2 ml des klaren Überstandes wurden abgenommen, mit 0,2 ml 0,7 m K_3PO_4 versetzt und wiederum 30 min. ins Eisbad verbracht. Danach erneutes Zentrifugieren bei gleichen Bedingungen und Entnahme von 0,2 ml klarem Überstand zum Enzymtest.

Cuvettenansatz:

1,00 ml 0,3 m Tris-HCl-Puffer pH 8,1; 0,10 ml DPN (250 mg ad 25 ml Aqua dest.); 0,20 ml Probe; 1,68 ml Aqua dest.; 0,02 ml Enzym (5 mg Enzymlyophilisat ad 1 ml Aqua dest.) . Die Gesamtmenge des Ansatzes beträgt somit 3,00 ml.

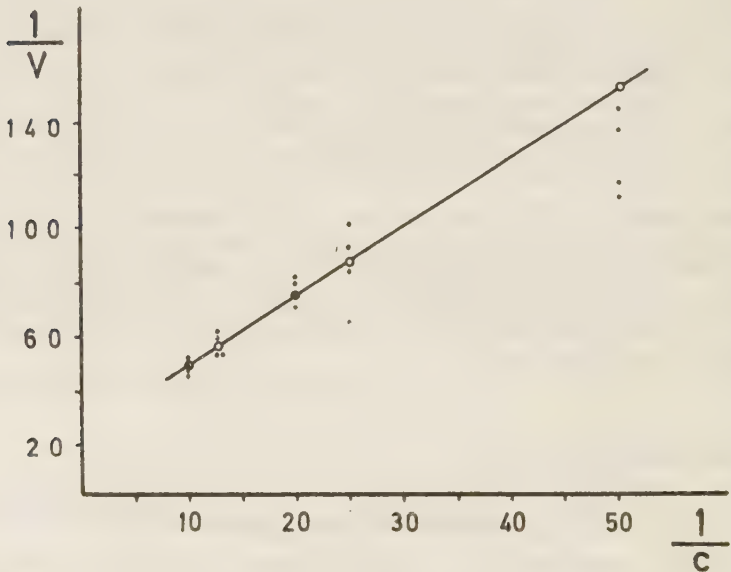
Aufbereitung von Urin:

1 Teil Harn wird mit 50 Teilen Aqua dest. verdünnt. Ohne weitere Vorbehandlung werden 0,2 ml der Verdünnung zum Enzymtest entnommen. Cuvettenansatz wie Blut.

3.0. Konzentrationsberechnung, Probleme der Statistik

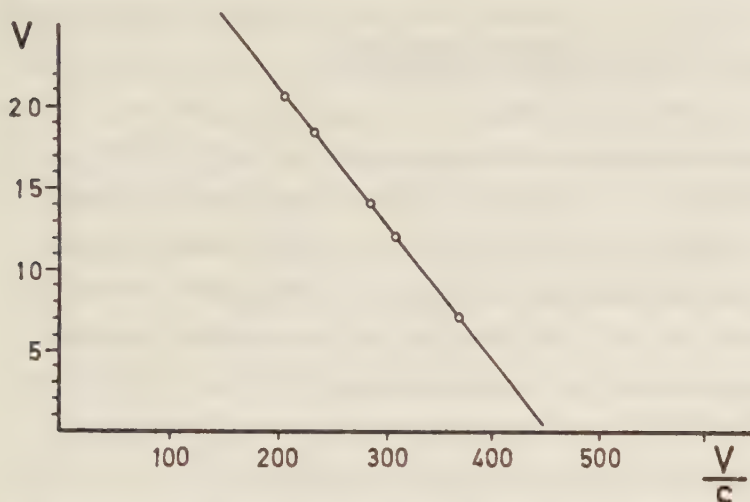
=====

Bei der Erstellung der Eichkurve werden die ermittelte Reaktionsgeschwindigkeit V (Ordinate) bei bekannter Konzentration c (Abszisse) als Reziprokwerte eingetragen.



Die Verbindung der geschätzten Mittelwerte ergibt hierbei eine Gerade (11), wenn bei Mehrfachmessungen mit jeweils gleicher Konzentration ein entsprechend der Konzentration gewichteter Durchschnittswert als geschätzter Mittelwert eingetragen wird. In einem zweiten Koordinatensystem werden nun die Werte dieser aus geschätzten Mittelwerten sich ergebenden Geraden für Reaktionsgeschwindigkeiten V als Ordinatenwerte und als Abszissenwerte die zu bekannten Konzentrationen gehörigen Quotienten aus $\frac{V}{c}$ aufgetragen. Die graphische Verbindung dieser so festgelegten Punkte ergibt wiederum eine Gerade die es auf bequeme Weise gestattet, zu jeder im Experiment

gefundenen Geschwindigkeit V den entsprechenden $\frac{V}{c}$ -Quotienten aufzusuchen.



Es ergibt sich durch erneute Quotientenbildung $V : \frac{V}{c}$ die gesuchte Konzentration der Analysenprobe, die unter Berücksichtigung der Verdünnungsfaktoren die Angabe der gesuchten Xylitkonzentration in mg% gestattet.

Nach der MICHAELIS-MENTEN - Gleichung besteht zwischen den Größen $\frac{1}{c}$ und $\frac{1}{V}$ ein linearer Zusammenhang. Trägt man die Eichmessungen im Diagramm auf, und zwar $\frac{1}{c}$ als Abszisse, $\frac{1}{V}$ als Ordinate, so sieht man, daß systematische Abweichungen von dem linearen Verlauf auftreten: Die Messungen der niedrigsten Konzentration liegen zu tief. Die Ursache dieses Verhaltens ist nicht geklärt. Da keinerlei Anhaltspunkte vorliegen, wie man die gegebenen Meßpunkte mit einem mathematischen Verfahren behandeln kann, wurden die Eichkurven subjektiv gezeichnet. Die Mittelwertskurve der Xylitplasmakonzentrationen wurde ebenfalls ohne mathematische Definition aus der graphischen Verbindung der arithmetischen Mittelwertskonzentrationen zu den einzelnen Meßzeitpunkten gezeichnet.

4.0. Ergebnisse

=====

4.1. Xylitplasmakonzentrationen.

Bei einer Zufuhrgeschwindigkeit von 1 g/kg KG·h Xylit stellte sich nach 120 min. ein nahezu konstanter Plasmaxylylitspiegel ein, der sich in der als Gleichgewichtsphase zwischen Infusion und Elimination angenommenen Zeitspanne zwischen der 120. und 150. min. nur unwesentlich erhöhte. Im graphischen Teil findet sich eine Übersicht der individuellen Werte der Xylitplasmakonzentrationen sämtlicher Patienten zu den einzelnen Meßzeitpunkten. ((Abb. 3)) Die aus den Meßwerten der 120. und 150. min. errechnete durchschnittliche Xylitkonzentration des "steady-state" lag bei 80,12 mg%. Die individuellen Einzel- und Mittelwertkonzentrationen aller Versuchspersonen in der Gleichgewichtsphase sind zusammengestellt. ((Tab. 2))

In der Eliminationsphase fiel der Blutspiegel innerhalb 150 min. bis zu einer durchschnittlichen Konzentration von 8,83 mg% ab. Bei der Darstellung der Eliminationsfunktion im halblogarithmischen Raster, sollte sich die Elimination als Gerade abbilden lassen, wenn eine einfache Exponentialfunktion der Elimination zu Grunde liegt (15). Eine solche Zuordnung läßt sich jedoch für Xylit nicht treffen. Ursache hierfür ist, daß es sich bei Xylit um eine Substanz handelt, die sich schneller im Extra- und Intrazellulärraum verteilt,

als der Umsatz erfolgt (3), außerdem in erster Linie "zentral" in der Leber umgesetzt (1, 17, 33) und nur in geringem Ausmaß in den peripheren Geweben verwertet wird (17). Rückverteilungsphänomene sind nach Abbruch der Zufuhr die Folge und Ursache dafür, daß sich die Elimination durch eine Exponentialfunktion nicht beschreiben läßt (15).

4.2. Verteilungsraum für Xylit.

Unter der Voraussetzung, daß ein Konzentrationsausgleich im gesamten Verteilungsraum während des Infusions ./. Eliminationsgleichgewichtes statt hatte, kann der Blutspiegel als repräsentative Meßstelle für den gesamten Lösungsraum angenommen werden. Aus der Kenntnis der Infusionsgröße und dem Plasmaspiegel im Gleichgewicht, kann das Maß für die Eliminationsgeschwindigkeit, die totale Clearance angegeben werden (25). Mit der totalen Clearance wird die Gesamtelimination eines Stoffes aus dem Plasma erfaßt, d.h. sowohl der gesamte renale - als auch umsatzbedingte Xylitverlust im Organismus wird hierdurch beschrieben. Die totale Clearance am Ende der Infusion beträgt als Durchschnittswert sämtlicher Versuche 21,03 ml/kg·min. Ist die Relation: Plasmavolumen pro kg Körpergewicht bekannt, so läßt sich die MÜLLER'sche Eliminationskonstante k' berechnen, mit Hilfe derer eine theoretische Eliminationskurve dargestellt werden kann (15). Die Eliminationskonstante gibt an, um wieviel Prozent des augenblicklichen Wertes der Blutspiegel pro Minute absinkt, wenn lediglich die im Plasma gelöste Menge Xylit zur Eliminierung gelangt. Es resultiert daraus ein sehr steiler Konzentrationsabfall, der ein Vielfaches des experimentell gefundenen Abfalles ausmacht. Diese "verzögerte tatsächliche Elimination" wird leicht dadurch verständlich, daß nach Abbruch der Zufuhr und Beginn der Elimination aus dem Blut ein nach intravasal gerichteter Konzentrationsgradient

auftritt, entsprechend dem Xylit aus dem Gesamtlösungsraum nachströmt und eine um diesen Rückstrombetrag verzögert abfallende Konzentrationskurve entstehen läßt. Die von der theoretischen - und tatsächlichen Eliminationsfunktion umschlossene Fläche ((Abb. 4)) ist somit Ausdruck der Rückstrommenge und kann nach planimetrischer Auswertung als Rückstrom g angegeben werden (15).

Ist die Voraussetzung eines Konzentrationsausgleiches im gesamten Lösungsraum erfüllt und ist jetzt die Rückstrommenge bekannt, so läßt sich aus Kenntnis von Konzentration und Rückstrom die Größe des Lösungsraumes der rückgeströmten Menge berechnen. Das gesamte Verteilungsvolumen für Xylit ist erfaßt, wenn zu diesem Extravasalraum das jeweilige Blutvolumen addiert wird. Die Tabelle 3 gibt einen Überblick über das gesamte Verteilungsvolumen von Xylit am Ende der Infusion und stellt ihm gegenüber das am Ende der Elimination eingenommene Verteilungsvolumen. ((Tab. 3)) Letzteres errechnet sich aus der am Versuchsende im Organismus verbliebenen Menge Xylit zu der jeweiligen Blutxylitkonzentration des letzten Meßwertes.

Der durchschnittliche Verteilungsraum am Ende der Infusion beträgt nach dieser Berechnung 1199,8 ml/kg KG. Dieses Verteilungsvolumen kann aber offensichtlich nicht zur Verfügung stehen, da der maximal mögliche Lösungsraum dem Verteilungsvolumen für schweres Wasser entspricht und durchschnittlich für den fettfrei gedachten Organismus des Erwachsenen 71 %

des Körpergewichtes ausmacht (12, 20). Zur Egalisierung des definitorischen Zusatzes: "Fettfrei gedachter Organismus" wurden die Werte der Tabelle 4 unter der Annahme eines maximal möglichen Lösungsraumes von 61 % des Körpergewichtes berechnet. Die Differenzbildung: Errechnetes Gesamtverteilungsvolumen minus Verteilungsvolumen für schweres Wasser ergibt ein als virtueller Lösungsraum bezeichnetes Verteilungsvolumen, innerhalb dessen sich bei bekannter Konzentration eine errechenbare Xylitmenge befindet. Diese Xylitmenge wird als Xylitdepotmenge bezeichnet. Diese quantitative Festlegung ist wegen der Voraussetzung, daß Xylit tatsächlich den gesamten Schwerwasserraum erfüllt, nur in so weit zutreffend, als das so bestimmte Depot die unterste Grenze dieser Menge markiert. ((Tab. 4))

4.3. Renale Ausscheidung von Xylit.

Während der Infusionsphase wurden durchschnittlich 13,09 % -, in der Eliminationsphase durchschnittlich 4,75 % renal eliminiert. Über die Gesamtversuchsdauer ergibt sich somit eine renale Elimination von 17,84 % der infundierten Menge.

Die renale Ausscheidung für jede Versuchsperson in absoluten Mengen und in Prozent der infundierten Mengen sowie die zugehörigen Mittelwerte und Standardabweichungen sind in einer Tabelle zusammengestellt. ((Tab. 5))

4.4. Xylitumsatz.

Infusionsphase:

Im gesamten Verteilungsraum V_{ges} für Xylit am Ende der Infusion wurde für alle Versuche eine durchschnittliche spiegelbildende Xylitmenge von 66 207,1 mg errechnet. Es ist selbstverständlich, daß jede vom Organismus retinierte Xylitmenge verstoffwechselt wird. Um eine solche Menge zu bestimmen, wäre die Differenz: Infundierte - minus ausgeschiedene Menge ausreichend. Dieses Vorgehen erlaubt jedoch keine Aussage über die umgesetzte Menge pro Zeit. Es mußte deswegen ein weiterer Faktor, die spiegelbildende Menge, eingeführt werden. Die Summe aus: Renal eliminierte Menge während der Infusion plus spiegelbildende Menge im gesamten Verteilungsraum am Ende der Infusion von der absoluten infundierten Gesamtmenge subtrahiert, ergibt die in der Infusionsphase umgesetzte Menge Xylit. Der Mittelwert aus allen Versuchen beträgt $83\,351,8\text{ mg} \hat{=} 483,7\text{ mg/kg KG}\cdot\text{h}$. ((Tab. 6))

Eliminationsphase:

Die mittlere Differenz der Blutxylitkonzentration vom Ende der Infusion bis zu Versuchsende beträgt 71,3 mg%. Aus dieser Konzentrationsdifferenz und dem Plasmavolumen ergibt sich die aus dem Plasma verstoffwechselte Menge vom Infusionsende bis Versuchsende, im Durchschnitt 1 898,7 mg. Der Xylitumsatz für

die gesamte Eliminationsphase wird als Summe aus Rückstrom und der aus dem Plasma verstoffwechselten Menge abzüglich der in dieser Phase ausgeschiedenen Menge berechnet. Für die gesamte Meßdauer der Eliminationsphase ergibt sich als Durchschnittswert eine umgesetzte Xylitmenge von 57 011,7 mg, in Relation zu Körpergewicht und Zeit entsprechend einer Menge von 327,1 mg/kg KG·h . ((Tab. 6))

5.0. Diskussion der Ergebnisse, Schlußfolgerungen =====

Unter Ausnahmebedingungen wie Erkrankung, Verletzung, Operationsstress, ist der Organismus Veränderungen mannigfacher Art ausgesetzt. Glucoseverwertungsstörung, Hyperketonämie, verminderte Insulinwirksamkeit, Elektrolyt-, Wasser- und Säurebasenhaushaltveränderungen, Proteinkatabolie mit signifikanter Zunahme der N-Ausscheidung kennzeichnen das Bild.

Nicht annähernd alle diesen Zustand charakterisierenden Parameter sind heute bekannt, nur Teilaspekte jedes bekannten Problembereiches untersucht. Es ist im Zeitalter der parenteralen Ernährung eine bedeutende Frage geworden, wie man intravenös anwendbare Metaboliten verabfolgen kann, die einerseits die Energiebilanz verbessern helfen, andererseits Entgleisungen korrigieren und kompensieren.

Drei Gruppen bieten sich als Energiespender an: Triglycerid-Emulsionen, Polyole, Kohlenhydrate. Auf Grund ihrer Nebenwirkungen und umstrittenen Verwertungsmöglichkeit (23), bedarf es bei den Fettemulsionen mehr noch als bei den Monosen und Polyolen weiterer Untersuchung - gerade auch der synergistischen Wirksamkeiten untereinander innerhalb der einzelnen Gruppen als auch der zwischen diesen.

Zur Grundlagenkenntnis des Verhaltens eines Polyols, des Xylits, soll diese Diskussion einen bescheidenen Beitrag leisten.

Im Allgemeinen sind Quantitativangaben über Verstoffwechselungskonstanten bei Monosen und Polyolen klinisch bedeutungslos, da die Durchsatzkapazität des Organismus höher ist, als durch Infusion erreichbar - Ausnahme ist der Xylit (1), bei dem ganz im Gegensatz dazu vom biochemischen Standpunkt aus erstaunlich ist, in welchem Umfang er überhaupt umgesetzt wird. Des weiteren läßt sich sagen, daß jeder infundierte Stoff um so leichter durch Ansatz, Umsatz, Stapelung und Ausscheidung aus dem Blute eliminierbar ist, je niedriger sich ein Blutspiegel im Infusions-Eliminationsgleichgewicht einstellen wird (15). Der Blutspiegel und sein Verlauf gewinnen an Bedeutung, wenn eine Substanz diskutiert ist, die hohe Diffusibilität besitzt und sich rasch im Organismus verteilt. Beides ist zutreffend für Xylit (13). Die blutspiegelkinetische Betrachtungsweise bei Dauerinfusion bietet für Xylit eine gute Grundlage zu vergleichsfähiger Aussagefindung.

Einschränkend hierzu ist zu bemerken, daß die Dauer der Infusion nicht beliebig ausgedehnt werden kann, da sonst ein der Zufuhr lineares Ansteigen der Konzentration eintritt. Die Ursachen dieses Phänomens sind noch unbekannt und desto schwerer erklärbar, als die am gereinigten Ferment hemmenden Substratkonzentrationen höher sind, als die auslösenden, erreichten Plasmaspiegel (17). Der bei dieser Untersuchung erreichte Blutkonzentrationsmittelwert von 80,12 mg% liegt etwa im Bereich der von MEHNERT (13) ermittelten Werte.

MEHNERT (13) findet bei seinen Dauerinfusionsversuchen mit

0,5 g/kg KG·90 min. für Xylit einen durchschnittlichen Verteilungsraum von 30 l, einen gleich großen Raum findet LANG (9) bei rascher i.v.-Injektion von 1 g Xylit. BÄSSLER, TOUSSAINT und STEIN (3) errechnen nach 5-10 min. Infusion mit 1,0 - 0,5 g Xylit bei frühgeborenen Säuglingen, reifen Säuglingen, Kindern und Erwachsenen einen Verteilungsraum, der 78 % des Körpergewichtes entspricht, somit in einigen Fällen größer als der gesamte Wasserraum ist. LANG (33) findet an exenterierten Ratten ein Verteilungsvolumen von 40 % des Körpergewichtes, den gleichen Raum auch bei alloxan-diabetischen Ratten und sieht nach Gabe von Insulin - wie zu erwarten - bei letzterer Gruppe keine Veränderung dieses Verteilungsraumes.

Nach eigenen Untersuchungen ergibt sich für den Menschen in der posttraumatischen Phase nach Infusion von 2,5 g Xylit pro kg Körpergewicht in 2,5 Std., übereinstimmend mit Ergebnissen von BÄSSLER, TOUSSAINT und STEIN an andersartigen Untersuchtenkollektiven, ein größerer Verteilungsraum für Xylit, als es dem Gesamtlösungsraum entspricht, im Durchschnitt 1199,8 ml/kg.

Aus dieser a priori gegebenen Unmöglichkeit wird gefolgert, daß der menschliche Organismus in der Lage ist, diesen Zuckeralkohol zu speichern - wie vorliegende Ergebnisse zeigen, ohne erkennbare Einschränkung durch traumatisierende Einflüsse. Vermutungen über mögliche Speicherfähigkeit des menschlichen Organismus äußern BÄSSLER et al.

Wie an anderer Stelle ausgeführt, bedeutet es keine Schwierigkeit, die in jedem Einzelfall "gepoolte" Menge zu quantifizieren. Allerdings wird hierbei die Voraussetzung gemacht, daß Xylit in der Lage ist, das gesamte Angebot an Lösungsraum mit blutäquivalenter Konzentration zu erfüllen. Das ist vorerst These, wenn auch bisherige Befunde für diese Gegebenheit sprechen.

Eine eo ipso gegebene Depotfunktion dagegen übt zunächst einmal jeder Verteilungsraum aus (15), da ohne Substratbindung und -anhäufung in einem Volumen der Begriff Konzentration nicht verifizierbar ist. Diese Größe wird in dieser Arbeit als spiegelbildende Menge in Rechnung gestellt und ist Teilmenge der als "deponiert" angesehenen Menge. Bei der Umsatzberechnung wird man ihr wieder begegnen.

Umsatz kann - wie an anderer Stelle ausgeführt - für die Substanz Xylit zunächst und schlußendlich als Differenz zwischen Infusions- und Ausscheidungsquantität ausgedrückt werden. Gerade für letztere Qualität ergeben sich bei diesen Versuchen im Vergleich zu allen mir bekannten Voruntersuchern speziell dieser Frage nicht unbeträchtliche Differenzen, deren Causalität nicht ohne weiteres einsehbar ist.

MEHNERT (14) fand durchschnittlich 6 % der Dosis in 4 Std. ausgeschieden, PRELLWITZ und BÄSSLER (19) fanden 6,1 % (Standardabweichung 4,0) in 5,5 Std. Bei anderen Arbeiten fand MEHNERT (13) 8 - 12 % der Dosis in 24 Std. ausgeschieden.

Nach Infusion von 1 g/kg KG·30 min. erreichte er dabei eine Plasmakonzentration von 238,2 mg%. Gleichwohl belief sich in dieser Gruppe die Ausscheidung auf 8,1 % der Dosis - ein unwesentlicher Anstieg von ca. 2 % gegenüber einem Untersuchtenkollektiv mit durchschnittlichen Plasmakonzentrationen von 40 mg%. LANG (9) zeigte ebenfalls, daß eine annähernd konstante Xylitausscheidung nicht von Menge und Art der Zufuhr abhängig ist und gibt als Durchschnittswert 6,1 % der Dosis an (33). KIKUCHI, ITO und AOYAMA (8) finden nach peroraler Gabe von 30 g Xylit an gesunden, diabetischen, leicht- und schwer lebererkrankten nach 120 min. zwischen 1,33 und 4,66 % ausgeschieden. HALMAGYI und ISRANG (5) berichten, daß die Xylitausscheidung vorwiegend in den ersten 40 min. nach Infusionsabbruch erfolgt, bei Infusion von 0,75 g/kg KG·30 min. HALMAGYI zeigt in der gleichen Arbeit, daß die ausgeschiedene absolute Xylitmenge nicht mit dem Urinvolumen pro Zeit korreliert ist.

Diese Aussage deckt sich mit Befunden von MÜLLER, STRACK, KUHFAHL und DETTMER (17), die pro mg% Plasmaspiegelerhöhung am Kaninchen gleichbleibend 3,4 mg/kg KG·h ausgeschieden finden und somit als Parameter der Urinausscheidung von Xylit die Blutxylitkonzentration ansehen, der die Ausscheidung passiv folgt. Inwieweit dieser tierexperimentelle Befund auf den Menschen übertragbar ist, kann heute noch nicht beantwortet werden.

Als Ganzes betrachtet, unterstellt dieser Befund von MÜLLER

et al. jedoch, daß Xylit lediglich passiven Diffusionsmechanismen folgt, wie es von BÄSSLER et al. (3) und LANG (33) berichtet wird. SALOMON et al. (21), OSÁKY und LASSEN (18) zeigen, daß Xylose, von der auch früher angenommen wurde, daß sie passiv durch die Darmwand diffundiere, in Wirklichkeit aktiv transportiert wird und dabei einen Teil des Glucosetransportsystems benutzt (Zit. nach: Med. Periskop, Ingelheim, 15, 33, 1965).

Es ergibt sich hier ein gewisser Widerspruch insofern, als man einerseits annimmt, Xylit unterliege lediglich der passiven Diffusion, andererseits aber keine direkte Abhängigkeit zwischen der Größe der Blutxylitkonzentration und Größe der ausgeschiedenen Menge findet - der Konzentrationsgradient Glomerulum./Tubuluszelle zu Harnfiltrat steigt ja mit zunehmender Höhe der Blutxylitkonzentration.

Die höchste durchschnittliche in der hier bekannten Literatur aufgezeigte Xylitausscheidung finden BÄSSLER, TOUSSAINT und STEIN (3) bei Frühgeborenen nach Gabe von 0,5 g. Es werden 9,2 % der Dosis innerhalb 6 Std. ausgeschieden.

In eklatanter Abweichung von diesen referierten Befunden werden hier über die Gesamtversuchsdauer 17,84 % der Dosis durchschnittlich ausgeschieden. Sie ergeben sich aus einer während der Infusion erfolgenden Ausscheidung von durchschnittlich 13,09 % (entsprechend 73,3 % der Gesamtausscheidung) und einer nach Abbruch der Infusion über 2,5 Std. gemessenen

Ausscheidung von 4,75 % der Dosis (entsprechend 26,7 % der Gesamtausscheidung) .

Diese Abweichung von Befunden hier aufgeführter Voruntersucher kann vorerst nur spekulativ aufgelöst werden. Welchen Einfluß auf mögliche Ergebnisverzerrung die modifizierte Urinnachweismethode für Xylit hat (s.v.), wurde nicht untersucht.

Wie schon ausgeführt, ist die Leber Hauptumsatzorgan für Xylit. MÜLLER, STRACK und Mitarbeiter (17) beziffern am Kaninchen die Anteiligkeit der Leber am Gesamtumsatz mit 85 %, die der peripheren Gewebe mit 15 %. BÄSSLER (2) schätzt das Verhältnis Leberumsatzkapazität : periphere Umsatzkapazität = 10 : 1 . Nach LANG (9) - hier nur bedingt vergleichbar, da unter gänzlich anderen methodischen Voraussetzungen ermittelt - ist der Querschnitt der Stoffwechselwege für Xylit so groß, daß etwa 15 % des Energiebedarfes durch Xylit zu decken sind.

Der in der vorliegenden Arbeit ermittelte Xylitumsatz kann nicht als zu den von LANG gefundenen Werten in Gegensatz gestellt werden, da alle referierten Werte ausdrücklich nur unter eliminationskinetischer Betrachtungsweise und einer definierten Zufuhr von 1 000 mg/kg KG·h über die Dauer von 2,5 Std. hinweg, Gültigkeit besitzen.

LANG (33) berichtet, daß bei Gabe von 0,4 g/kg KG der totale Umsatz bei Erwachsenen 12 mg/kg·min. ausmacht. Bei dieser

Untersuchung hier wurden während der Gesamtdauer der Infusion 8,06 mg/kg KG·min. umgesetzt, in der gesamten Eliminationsphase 5,45 mg/kg KG·min. Bei Berücksichtigung differierender renaler Elimination ergibt sich gute Übereinstimmung mit dieser Angabe von LANG.

BÄSSLER (27) beobachtete nach peroraler Langzeitzufuhr von Xylit bei Ratten Adaptivprozesse an diese Substanz dergestalt, daß die Resorption dieses Polyols bei Xylit-Adaptierten signifikant die der Nicht-Adaptierten an Menge pro Zeit übertraf. Erklärt wird diese Tatsache durch Enzyminduktion, einem Vorgang, der beschleunigten Umsatz und somit Elimination der Substanz aus dem Blut zur Folge hat. Hierdurch wiederum würde ein dauernd um diesen Umsatzzuwachs überhöhter Konzentrationsgradient von Darm zu Blut entstehen, der die größere Resorptionskapazität Xylit-Adaptierter erklärt. Es ist in diesem Zusammenhang interessant, zu sehen, daß in dieser Versuchsreihe in der Phase des Substratüberschusses ca. 32,2 % mehr umgesetzt werden als in der nachfolgenden Eliminationsphase.

LANG (33) ermittelte durch Dauerinfusion mit Xylit- $U-^{14}C$, daß 60 % der Dosis zu CO_2 oxydiert, 30 - 35 % im Körper retiniert wurden. HALMÁGYI (5, 29) findet in der postoperativen Phase bei gleichzeitig vorhandener Glucoseverwertungsstörung keinerlei Utilisationsstörungen für Xylit - ein Befund, der nicht zuletzt wegen der stark antiketotischen und eiweißsparenden Wirkung (24) Xylit in solcher Situation als

günstigen Energielieferanten erscheinen läßt.

Die auf Grund der Stoffwechselwege für Xylit sich ergebende Insulinunabhängigkeit, von BÄSSLER (1), MEHNERT (13), LANG (33) et al. nach Befunden an diabetischen und gesunden Personen, deren Blutglucosespiegel Kriterium dieser Aussage war, nachgewiesen, scheint jedoch nicht vollständig die Wechselwirkungen Xylit./Insulin zu beschreiben. Ein Insulinliberatoreffekt des Xylits wird diskutiert. (Gegensätzlich hierzu die Befunde von KIKUCHI und Mitarbeitern (8), die bei Diabetikern nach oraler Gabe von 30 g Xylit nach 60, 90, 120 min. einen gegenüber dem Ausgangswert um 25 % höheren Blutglucosespiegel fanden.) Die Ursache dieses Liberatoreffektes ist noch unklar (24, 32). KOSAKA (32), HIRATA und Mitarbeiter (29) untersuchten diesen Effekt tierexperimentell und am Menschen. Übereinstimmend fanden sie, daß die Insulinausschüttung bei Hunden nach Xylit eindeutig größer ist, als nach Glucosegaben - beim Menschen jedoch der Insulinausschüttungseffekt viel weniger ausgeprägt ist. Nach ihren weiteren Aussagen besteht jedoch offenbar beim Menschen eine große individuelle Schwankungsbreite. Nach dem Stande der jetzigen wissenschaftlichen Diskussion kann jedoch schon heute gesagt werden, daß sich eine Einschränkung für die Dareichung von Xylit im klinischen Betrieb hieraus nicht ergeben wird.

Vielfältige positive Nebenwirkungen bei guter energetischer

Ausnutzung zeichnen den Zuckeralkohol Xylit in einer Weise aus, daß es geraten erscheint, gerade diese Substanz einem durch Verletzung, Operationsstress oder schwerer Erkrankung irritierten Organismus anzubieten. Eine Vielzahl bedeutender Autoren hat sich mit biochemischen und pharmakologischen Eigenschaften, Utilisation, Verteilungsraum, energetischer Bilanzierung und Brauchbarkeit dieser Substanz beim diabetischen und lebererkrankten Organismus befaßt.

In der gesamten vorliegenden Literatur fand sich jedoch kein Hinweis, ob der menschliche Organismus in der spezifisch posttraumatischen Stoffwechsellage zu gleichartig guter Utilisation dieses Polyols befähigt ist.

Diese Frage wurde zum erstenmal durch Anwendung eliminationskinetischer Betrachtungsweise dahingehend geklärt, daß sich eine Einschränkung der Verstoffwechselungskapazität in dieser Phase nicht ergibt. Unter der Voraussetzung, daß über 2,5 Std. kontinuierlich 1 000 mg/kg KG·h infundiert werden, können ca. 400 mg/kg KG·h insulinunabhängig und ohne Einengung der Querschnitte anderer Kohlenhydrat-Stoffwechselwege umgesetzt werden, wobei einer solchen, über längere Zeiträume infundierten Menge, absolute Atoxizität zugestanden werden muß.

Es läßt sich also sagen, daß die posttraumatische Phase mit Glucoseverwertungsstörung, Hyperketonämie, Eiweißkatabolie, Störungen des Säure-Basenhaushaltes und des Wasserhaushaltes sowie gleichzeitig bestehender Diabetes mellitus und

Lebererkrankung keinerlei Utilisationsstörung für Xylit bedingen, was diesen Polyol zu einer wertvollen Bereicherung der Palette parenteral zu verabfolgender Energielieferanten werden läßt.

6.0. Zusammenfassung

=====

Umsatzgeschwindigkeit und Umsatzmenge von Xylit sowie der Verteilungsraum im menschlichen Organismus in der post-traumatischen Phase sind bei definierter i.v.-Applikation von 1 g/kg KG·h untersucht worden. Die Untersuchten waren sämtlich parenteral ernährte Patienten der Intensiv-Abteilung, von denen ein Patient Diabetiker war.

Grundlage dieser Arbeit sind blutspiegelkinetische Berechnungen, die sich aus folgenden Begründungen heraus für Xylit als besonders geeignet erweisen:

1. Hohe Diffusibilität.
2. Rasche Verteilung.
3. Überwiegend zentrale Verstoffwechselung.
4. Geringere Durchsatzkapazität des Organismus, als durch Infusion erreichbar.

Beim Nachweis der Blutxylitkonzentration fand die kinetisch-enzymatische Methode zur Xylitbestimmung nach BÄSSLER, UNBEHAUN und PRELLWITZ (4) Anwendung. Abweichend davon wurde die Aufbereitung von Urin vereinfacht und ohne Entfärbung und Passage von Ionenaustauschern eine Verdünnung von 1 : 50 zum Enzymtest herangezogen.

Bei der mathematischen Behandlung der Experimentalwerte er-

gaben sich insofern Ungenauigkeiten, als keinerlei Anhaltspunkte vorliegen, wie man die gegebenen Meßpunkte der Enzymeichkurve bei erkennbaren systematischen Abweichungen von deren linearem Verlauf rechnerisch gewichten kann. Entsprechend der in der Laborpraxis geübten Arbeitsweise, wurden die Eichkurven somit subjektiv gezeichnet.

Bei Zufuhr von 1 g/kg KG·h Xylit über 2,5 Std. fand sich zwischen 120. und 150. min. ein Infusions-/Eliminationsgleichgewicht mit einer mittleren Blutxylitkonzentration von 80,12 mg%. Nach Abbruch der Infusion wurden über 2,5 Std. in 10 min.-Intervallen Konzentrationsmessungen in Blut und Urin durchgeführt. Weitere zeitliche Ausdehnung schien aus methodischer Begründung heraus nicht sinnvoll, da nach dieser Zeit die durchschnittliche Xylitplasmakonzentration bei 8,82 mg% lag. (Untergrenze der sicher zu bestimmenden Xylitkonzentration bei 9 mg%, der noch erkennbaren, jedoch nicht mehr quantifizierbaren Konzentration bei 5 mg%.)

Unter diesen Bedingungen errechnet sich für Xylit am Ende der Infusion ein Verteilungsraum von 1199,8 ml/kg KG, ein Verteilungsvolumen, das durch Annahme einer Xylitpoolung erklärt wird.

Über den Gesamtmeßzeitraum von 5 Std. wurden 17,84% der infundierten Dosis renal eliminiert, davon durchschnittlich 13,09% während der Infusions- und 4,75% während der Eliminationsphase.

Bei Zufuhr von 1 000 mg/kg KG·h über einen Zeitraum von 2,5 Std. fanden sich als Mittelwert aus allen Versuchen in der Infusionsphase 483,7 mg/kg KG·h verstoffwechselt, in der Eliminationsphase 327,1 mg/ kg KG·h .

7.0. Tabellarium und Verlaufskurven
=====

V E R S U C H S P E R S O N E N				
ALTER JAHRE	GESCHLECHT	GEWICHT (KG)	CHARAKTERISTIK	ERKRANKUNG
24	♂	82,0	o b e s e	Tetanus
56	♀	74,8	o b e s e	Tetanus
17	♂	48,8	t h i n	Contusio cerebri
68	♂	63,6	n o r m a l	Tetanus
64	♂	68,9	n o r m a l	Tetanus
54	♂	80,7	o b e s e	Tetanus
55	♂	74,1	n o r m a l	Perf. ulcus vent.
18	♂	59,1	t h i n	Contusio cerebri
31	♂	63,9	t h i n	Contusio cerebri
45	♂	72,7	n o r m a l	Contusio cerebri
$\bar{x} \pm 43,2$ $s_x \pm 19,1$		$\bar{x} \pm 68,86$ $s_x \pm 10,22$		

Tabelle 1

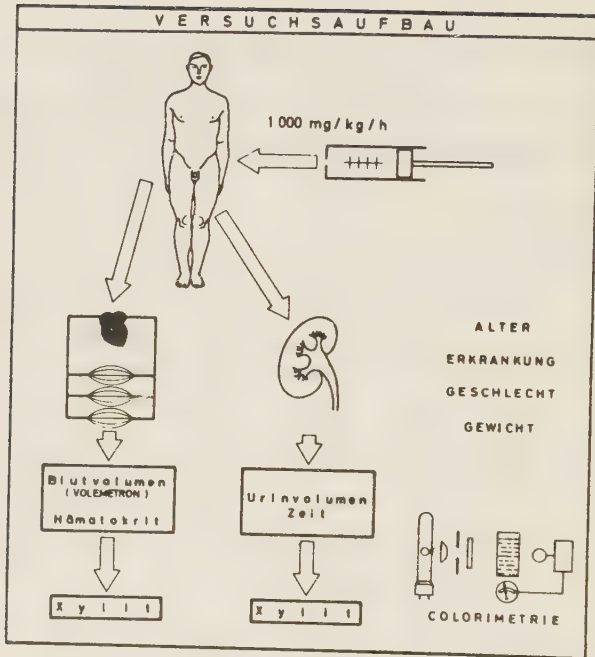


Abbildung 1

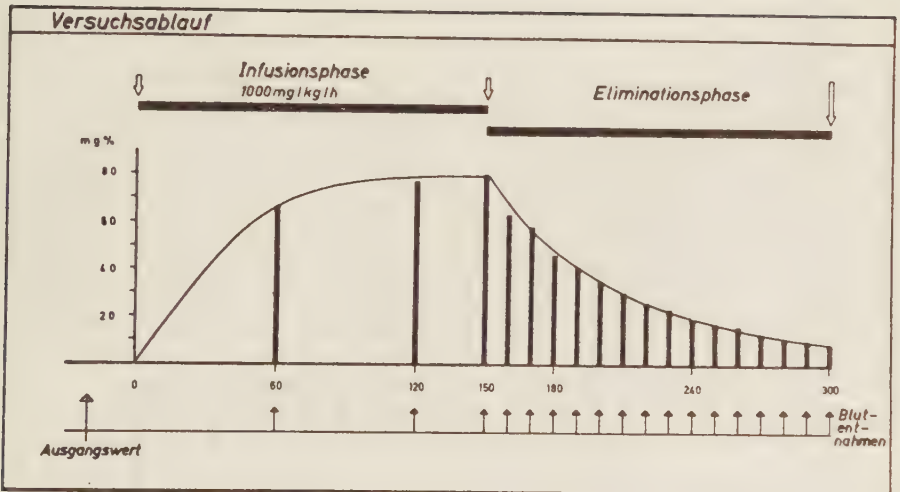


Abbildung 2

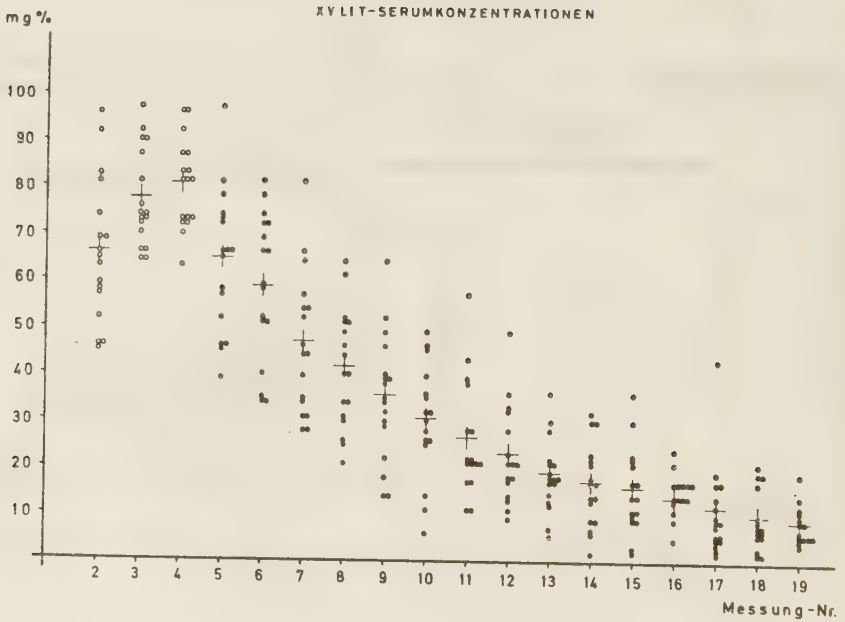


Abbildung 3

Werte der Infusionsphase sind als Kreise, der Eliminationsphase als Punkte gezeichnet.

S T E A D Y S T A T E V E R G L E I C H											
Versuch-Nr.		7/5	9/7	10/8	11/9	12/9	13/10	14/10	15/11	16/11	17/11
120 Min. nach Inf.-Beginn (MESSPUNKT-NR. 3)	Wert 1 (mg%)	92,97	90,51	74,20	87,49	97,39	66,03	90,73	76,92	72,72	64,65
	Wert 2 (mg%)	74,43	81,25				73,53	66,03	70,08	72,72	72,72
150 Min. nach Inf.-Beginn (MESSPUNKT-NR. 4)	Wert 1 (mg%)	83,33	96,42	83,30	87,49	87,49	81,63	73,53	63,43	64,65	81,46
	Wert 2 (mg%)	92,97	96,42				73,53	73,53	70,08	72,72	81,46
Arithmet. Mittelwert	80,12 (mg%)	85,92	91,15	78,76	87,49	92,44	73,68	75,95	70,13	70,70	75,07
S _x	Standard- abweichung (mg%)	8,90	7,16	6,43	0,00	7,00	6,37	10,46	5,50	4,03	8,07

Tabelle 2

RÜCKSTROM

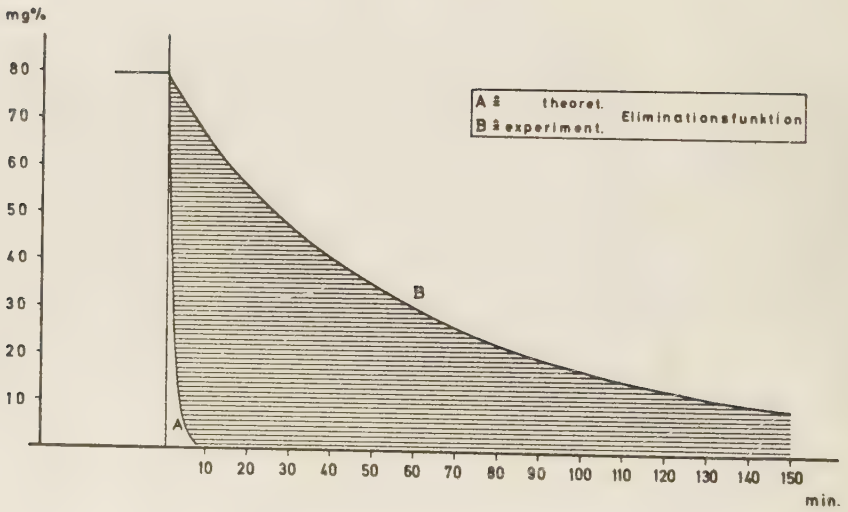


Abbildung 4

VERTEILUNGSRÄUME f ü r X Y L I T				
VERSUCH Nr.	VERTEILUNGSRaum Ende d Infusion ml / kg-M. Gew.	XYLITKONZENTRATION Ende d Infusion mg%	VERTEILUNGSRaum Ende d Versuches ml / kg-M. Gew.	XYLITKONZENTRATION Ende d Versuches mg%
7/5	1094,6	85,92	208,2	8,20
9/7	1259,6	91,15	140,7	16,82
10/8	1344,5	78,76	240,1	10,84
11/9	1193,1	87,49	169,5	12,99
12/9	1007,1	92,44	558,0	4,50
13/10	1349,7	73,68	236,7	6,44
14/10	1394,0	75,95	224,7	9,91
15/11	1246,7	70,13	242,8	6,76
16/11	919,9	70,70	517,6	2,60
17/11	1189,7	75,07	247,9	9,21
$\bar{x}$	1199,8	80,13	278,6	8,83
S $\bar{x}$	$\pm$ 46,2	$\pm$ 2,66	$\pm$ 42,4	$\pm$ 1,31

Tabelle 3

D E P O T X Y L I T				
VERSUCH Nr.	GEWICHT kg	VIRTUELLER VERTEILUNGSRaum ml	D E P O T X Y L I T Ende d Infusion	
			mg	mg / kg - K Gew
7/5	82,0	39 737,2	37 142,2	453,0
9/7	74,8	48 590,1	44 289,9	592,1
10/8	48,8	35 843,6	28 230,4	578,5
11/9	63,6	37 085,2	32 445,8	510,2
12/9	68,9	27 470,2	25 291,7	367,7
13/10	80,7	59 693,8	43 982,4	545,0
14/10	74,1	58 094,4	44 122,7	595,5
15/11	59,1	37 629,0	26 389,2	446,5
16/11	63,9	19 802,6	14 000,4	219,1
17/11	72,7	42 117,2	31 883,1	438,6
$\bar{x}$		40 595,3	32 777,7	474,6
$S_{\bar{x}}$		$\pm 3 727,2$	$\pm 2 961,3$	$\pm 35,3$

Tabelle 4

XYLIT AUSSCHIEDUNG IM URIN						
Versuch Nr.	Absolute Mengen			% d. int. Gesamtmenge		
	INTRA Infusionem	POST int.	Summe			
	A (g)	B (g)	C (g)	a (%)	b (%)	c (%)
7/5	33,57	12,02	45,59	16,37	5,86	22,24
9/7	31,23	9,49	40,72	16,80	5,07	21,77
10/8	12,66	14,85	27,51	10,36	12,17	22,55
11/9	21,73	12,98	34,71	13,66	8,16	21,83
12/9	27,25	7,10	34,35	15,82	4,12	19,95
13/10	18,78	2,81	21,59	9,30	1,39	10,70
14/10	18,98	6,04	25,02	10,24	3,26	13,51
15/11	21,31	3,19	24,50	14,42	2,16	16,58
16/11	22,92	5,78	28,70	14,34	3,62	17,96
17/11	17,52	3,21	20,73	9,64	1,76	11,40
$\bar{X}$	22,59	7,74	30,34	13,09	4,75	17,85
S_x	± 6,42	± 4,37	± 8,28	± 2,93	± 3,31	± 4,59

Tabelle 5

X Y L I T U M S A T Z								
VERSUCH Nr	I N F U S I O N S P H A S E				E L I M I N A T I O N S P H A S E			
	INFUNDIERTE GESAMTMENGE	SPIEGELBILDENDE MENGE in V_{Ges}	U M S A T Z		RÜCKSTROM	AUS PLASMA VERSTOFFWECHSELT	U M S A T Z	
	mg	mg	mg / 2,5h	mg · kg ⁻¹ · h ⁻¹	mg	mg	mg / 2,5h	mg · kg ⁻¹ · h ⁻¹
7/5	205 000	77 119,4	94 310,6	460,5	72 700	2483,2	63 163,2	308,1
9/7	187 000	85 879,8	69 890,2	373,7	82 400	1706,6	74 616,6	399,0
10/8	122 040	51 675,7	57 704,3	473,0	48 700	1700,7	35 550,7	290,9
11/9	159 000	66 388,4	70 881,6	445,8	62 900	2093,5	52 013,5	321,1
12/9	172 250	64 143,4	80 856,6	469,4	60 300	2113,2	55 313,2	321,1
13/10	201 750	80 252,9	102 717,1	509,1	77 500	1521,6	76 211,6	377,8
14/10	185 250	78 452,9	87 817,1	474,1	74 800	2003,7	70 763,7	382,0
15/11	147 750	51 671,8	74 768,2	506,1	49 000	1697,1	47 507,1	321,5
16/11	159 750	46 558,6	95 271,4	596,4	39 200	1496,8	34 916,8	218,8
17/11	181 750	64 928,9	99 301,1	529,1	61 100	2171,4	60 061,4	330,5
$\bar{x}$	172 150	66 207,1	83 351,8	483,7	62 860	1898,7	57 011,7	327,1
S_x	± 24 230	± 13 745,0	± 14 092,3	± 55,1	± 13 410	± 305,2	± 14 077,6	± 49,3

Tabelle 6

8.0. Formel - Anhang

Xylit-Konzentration im Serum:

$$V : \frac{V}{c} \cdot 3 \cdot 500 \quad (\text{mg}\%)$$

Xylit-Konzentration im Urin:

$$V : \frac{V}{c} \cdot 50 \cdot 500 \quad (\text{mg}\%)$$

V = Reaktionsgeschwindigkeit

c = Xylitkonzentration bei Eichkurvenerstellung

3, 50, 500 = Verdünnungsfaktoren

Totale Clearance:

$$T_c = \frac{m}{C_{Gl}}$$

T_c = totale Clearance (ml/min·kg)

m = Infusionsgeschwindigkeit (mg/min·kg)

C_{Gl} = Plasmaspiegel im Gleichgewicht (mg%)

Eliminationskonstante nach MÜLLER:

$$k' = \frac{T_c}{V_{Pl}}$$

k' = MÜLLER'sche Eliminationskonstante (min^{-1})

V_{Pl} = Plasmavolumen (ml/kg KG)

Rückstrom:

$$g = T_c \cdot FE_{ges} \cdot FE$$

FE_{ges} = Anzahl planimetrischer Flächeneinheiten

FE = Flächeneinheit (mg%·min)

Extravasaler Verteilungsraum:

$$V_{EV} = \frac{g}{C_{Gl}}$$

V_{EV} = extravasaler Verteilungsraum (ml/kg)

Gesamter Verteilungsraum:

$$V_{ges} = V_{EV} + V_B$$

V_{ges} = gesamter Verteilungsraum (ml/kg)

V_B = Intravasaler Verteilungsraum (ml/kg)

Virtueller Lösungsraum:

$$V_{virt} = V_{ges} - V_{D_2O}$$

V_{virt} = virtueller Lösungsraum (ml/kg)

V_{D_2O} = Schwerwasser-Lösungsraum (ml/kg)

9.0. Literatur

=====

- (1) Bässler, K.H., Rolle der Kohlenhydrate in der parenteralen Ernährung. In: K. Lang, R. Frey u. M. Halmágyi: Parenterale Ernährung. Berlin -Heidelberg-New York: Springer Verlag (1966)
- (2) Bässler, K.H., Stein, G. und W. Belzer
Biochem. Z. 346, 171 (1966)
- (3) Bässler, K.H., Toussaint, W., G. Stein
Klin. Wschr. 44, 4, 212-215 (1966)
- (4) Bässler, K.H., Unbehaun, V., W. Prellwitz
Biochem. Z. 336, 35-40 (1962)
- (5) Halmágyi, M., H.H. Israng: Auswahl der Kohlenhydrate zur intravenösen Anwendung in der intra- und postoperativen Phase. In: Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Bd. 31. Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag 1968
- (6) Hollmann, S.: Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 317, 193 (1959)
- (7) Keston, A., Abstr. of Papers, 129th Meeting Amer. Chem. Soc., S 31 c, Sept. 1956
- (8) Kikuchi, S., Y. Ito and S. Aoyama
Studies on Disturbance of Xylitol Metabolism in Liver Impairments. Prag, Juli 1967, Moderne Gastroenterologie.
- (9) Lang, K.: Xylit als Nahrungskohlenhydrat.
Med. u. Ernähr. 4, 45 (1963)
- (10) Leuthardt, F., Lehrbuch d. physiol. Chem. 15. Aufl. 1963, Verlag: Walter De Gruyter & Co., Berlin.
- (11) Lineweaver, H. and D. Burk: J. Amer. Chem. Soc. 56, 658. (1934)
- (12) Manery, J.F., Water- and electrolyte metabolism. Physiol. Rev. 34, 334 (1954)

- (13) Mehnert, H., Die Verwertung von Xylit bei parenteraler Ernährung. In: K. Lang, R. Frey u. M. Halmágyi: Parenterale Ernährung. Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag 1966
- (14) Mehnert, H., J.D. Summa u. H. Förster: Untersuchungen zum Xylitstoffwechsel bei gesunden, leberkranken und diabetischen Personen. Klin. Wschr. 42, 382 (1964)
- (15) Müller, F., Acta biol. med. germ., 10, 19 (1963)
- (16) Müller, F., Beyreiss, K. und E. Strack
Z. ges. exp. Med. 142, 160 (1964)
- (17) Müller, F., Strack, E., E. Kuhfahl u. D. Dettmer
Z. ges. exp. Med. 142, 338-350 (1967)
- (18) Osáky, T.Z., U.V. Lassen: Biochem. Biophys. Acta 82, 215 (1964)
- (19) Prellwitz, W. u. K.H. Bässler: Die Verträglichkeit von Xylit beim Diabetiker. Klin. Wschr. 41, 196 (1963)
- (20) Robinson, J.R. u. R.A. McCance
Ann. Rev. Physiol. 14 (1952)
- (21) Salomon, L.L., J.A. Allums, D.E. Smith
Biochim. Biophys. Res. Comm. 4, 123 (1961)
- (22) Schmidt, F.H., Internist 4 554 (1963)
- (23) Schultis, K., Erfahrungen bei der parenteralen Ernährung chirurgischer Patienten. In : K. Lang, R. Frey u. M. Halmágyi: Parenterale Ernährung. Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag (1966)
- (24) Schultis, K., W. Diedrichson u. O. Hahn
Med. u. Ernähr. 11, 59-63
- (25) Schwartz, I.L., Amer. J. Physiol. 160, 526 (1950)
- (26) Toussaint, W., Ketolytische Wirkung und Metabolisierung von Zuckeralkoholen bei Kindern. In: Mon. Z. f. Kinderh., 117, 4, 262-264. Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag 1969

(27) - (33) zitiert aus:

"International Symposium on Metabolism,
Physiology and Clinical Use of Pentoses
and Pentitols."

Hakone, Japan, 1967

Edited by B.L. Horecker, K. Lang, Y. Tagaki.

Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag
1969

(27) Büssler, K.H.:

Adaptive Processes Concerned with Absorption and
Metabolism of Xylitol. 190-196

(28) Dehmel, K.H., H. Förster and H. Mehnert:

Absorption of Xylitol. 177-181

(29) Halmágyi, M.:

Carbohydrates and Polyols for Energy Supply of the
Surgical Patient. 356-363

(30) Hirata, Yukimasa, Masaji Fujisawa, Toshio Ogushi:

Effect of Intravenous Injegtion of Xylitol on
Plasma Insulin. 226-229

(31) Horecker, B.L.:

The Role of Pentitols and other Polyols in Evolutionary
Development. 5-23

(32) Kosaka, Kinori:

Stimulation of Insulin Secretion by Xylitol
Administration. 212-225

(33) Lang, K.:

Utilization of Xylitol in Animals and Man. 151-157

10.0. Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen
=====

	Seite
Tab. 1 : Versuchspersonen. (Alter/Geschlecht/Gewicht/Erkrankung)	33
Abb. 1 : Versuchsaufbau.	34
Abb. 2 : Versuchsablauf.	35
Abb. 3 : Xylit Serumkonzentrationen (Individualwerte sämtlicher Patienten und Meßzeitpunkte, arithmetische Mittelwerte)	36
Tab. 2 : Steady state - Vergleich. (Mittelwerte und Standardabweichungen)	37
Abb. 4 : Rückstrom. (Theoretische und experimentelle Eliminations- funktion)	38
Tab. 3 : Verteilungsräume für Xylit. (Mittelwerte und Standardabweichungen)	39
Tab. 4 : Depot Xylit. (Virtueller Verteilungsraum, Xylitdepot, Mittelwerte und Standardabweichungen)	40
Tab. 5 : Xylit Ausscheidung im Urin. (Mittelwerte und Standardabweichungen)	41
Tab. 6 : Xylit Umsatz. (Mittelwerte und Standardabweichungen)	42

Lebenslauf

=====

Am 18. März 1943 wurde ich als Sohn des Dipl.-Ingenieurs Theodor Höhmann und seiner Ehefrau Maria, geb. Sonnet, in Bingerbrück geboren. Infolge einer schweren Kriegsverwundung verstarb mein Vater 1948 im Marienhospital zu Frankfurt (Main).

Zwischen 1950 und 54 besuchte ich die Volksschule in Bingerbrück, anschließend von 1954 bis 63 das humanistische Stefan George - Gymnasium zu Bingen. Ab 1963 studierte ich in Mainz an der Johannes Gutenberg - Universität Medizin. Der Studienabschluß erfolgte 1970 mit dem Staatsexamen.

Meine Medizinalassistentenzeit leistete ich im Krankenhaus des Rheingaukreises zu Eltville ab, wo ich zunächst auf der chirurgischen Abteilung von Dr. F. Weber vom August 1970 bis Januar 1971 arbeitete. Von Februar bis Juli 1971 arbeitete ich im gleichen Hause bei Dr. Dr. P. Günther auf der Abteilung für Innere Medizin. Von August 1971 bis April 1972 arbeitete ich dann als chirurgischer Assistenzarzt bei Dr. F. Weber.

Ich bin unverheiratet und habe keine Kinder.

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. Halmágyi für die Überlassung des Themas und seine wertvollen Anregungen und Hinweise bei der Durchführung der Arbeit.

Ein besonderer Dank gilt Frau Halmágyi, die mir in oftmals mühevoller Arbeit wertvolle Laborkenntnisse vermittelte.

Herrn Prof. Dr. Koller danke ich für Beratung in Fragen der Statistik.

